

JPA2001-510557 which corresponds to WO 98/14275

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-510557

(P2001-510557A)

(43) 公表日 平成13年7月31日 (2001.7.31)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
G 0 1 N 1/28		C 1 2 Q 1/02	
C 1 2 Q 1/02		1/68	A
1/68		G 0 1 N 33/48	S
G 0 1 N 33/48		1/28	H
// C 1 2 N 15/09			J
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 31 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平10-516685
 (86) (22) 出願日 平成9年10月3日 (1997.10.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成11年4月5日 (1999.4.5)
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 7 / 1 7 3 1 3
 (87) 国際公開番号 W O 9 8 / 1 4 2 7 5
 (87) 国際公開日 平成10年4月9日 (1998.4.9)
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 0 2 7 , 6 4 7
 (32) 優先日 平成8年10月4日 (1996.10.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 イントロン エルエルシー
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州
 27701-2801, ダーハム, ウェスト メイ
 ンストリート, 710 エルエム リサーチ
 センター
 (72) 発明者 ミッチェル, ロイド, ジー
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州
 27701-2801, ダーハム, ウェスト メイ
 ンストリート, 710 エルエム リサーチ
 センター
 (74) 代理人 弁理士 塩入 明 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サンプル収集デバイス及びマーカーを用いたサンプル収集方法、及びサンプル確認、ラボの評価
 及び/又は認定の際の比較試料としてのマーカーの使用

(57) 【要約】

本発明は、収集サンプルをマークするのに適切なデバイスに向けられ、サンプル収集のための収集手段と、少なくとも一つの検出可能なマーカーで、収集手段の少なくとも一部と関連し、ここで少なくとも一つの検出可能なマーカーと関連した収集手段の少なくとも一部とサンプルとの接触に基づき、収集サンプルをマークするために、サンプルの収集によって、サンプルと少なくとも一つの検出可能なマーカーとの接触が可能で、かつ少なくとも一つの検出可能なマーカーはサンプル中に既存の成分以外のものであり、かつサンプルに存在する成分に対して無活性であるものからなる。このデバイスを含むキット、このデバイスを用いてサンプルをマークする方法、マークしたサンプルの完全性を決定する方法、マーカーを用いてラボ及びまたはラボの個人をテストし、認証し、熟練度をテストし、認定する方法も、提供される。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

クレーム：

1. 収集サンプルをマークするのに適切なデバイスであって、
サンプル収集のための収集手段と、
少なくとも一つの検出可能なマーカーで、収集手段の少なくとも一部と関連し、
ここで少なくとも一つの検出可能なマーカーと関連した収集手段の少なくとも一部とサンプルとの接触に基づき、収集サンプルをマークするために、サンプルの収集によって、サンプルと少なくとも一つの検出可能なマーカーとの接触が可能で、かつ少なくとも一つの検出可能なマーカーは収集前のサンプルに存在する成分以外のものであり、かつ収集前のサンプルに存在する成分に対して無活性であるものとからなるもの。
2. 収集手段がサンプルを収集し保持するクレーム1のデバイス。
3. 収集手段がチューブ及び膜収集システムからなる群から選択されているクレーム1のデバイス。
4. 収集手段がチューブであり、少なくとも一つの検出可能なマーカーがチューブの内面に存在する、クレーム1のデバイス。
5. 収集手段が膜収集システムであり、少なくとも一つの検出可能なマーカーが膜収集システムの表面または内部に存在するクレーム1のデバイス。
6. 収集手段が採血システムである、クレーム1のデバイス。
7. サンプルが、体液サンプル及び体組織サンプルからなる群から選択されている、クレーム1のデバイス。
8. サンプルが人または動物のサンプルである、クレーム1のデバイス。
9. 少なくとも一つの検出可能なマーカーが、核酸、ペプチド、蛋白質、蛍光化合物、同位体元素、同位体化合物、染色溶液、及び染料からなる群から選択された少なくとも1員である、クレーム1のデバイス。
10. 少なくとも一つのマーカーが核酸からなる、クレーム1のデバイス。
11. 核酸が人以外の核酸である、クレーム9のデバイス。
12. 核酸が合成核酸である、クレーム9のデバイス。

13. 核酸が動物核酸である、クレーム9のデバイス。

14. 少なくとも1つのマーカの量とその少なくとも1つの素性を同定するための同定手段をさらに有する、クレーム1のデバイス。

15. 同定手段が、少なくとも1つのマーカの量と少なくとも1つの素性を、コードで同定する、クレーム14のデバイス。

16. 体液証拠サンプルを作成するに適したキットで、

クレーム1のデバイスと、

少なくとも1つのマーカの量とその少なくとも1つの素性を同定するための同定手段と、

少なくとも1つのマーカと収集手段とを、干渉を証拠づけるようにシールするための耐干渉シール手段を設けたもの。

17. 少なくとも1つの検出可能なマーカと、その少なくとも1つの素性を、同定手段がコードで同定する、クレーム16のキット。

18. 収集手段の少なくとも一部に関連した、少なくとも1つの検出可能なマーカを有する収集手段を用いて、サンプルを収集し、ここで少なくとも1つの検出可能なマーカは収集前のサンプルに存在する成分以外のものであり、かつ収集前のサンプルに存在する成分に対して無活性であり、かつサンプルを少なくとも1つの検出可能なマーカと接触させ、少なくとも1つの検出可能なマーカをサンプル内を通し、サンプルをマークする、ことからなる、サンプルのマーク方法。

19. 収集手段がさらに、少なくとも1つの検出可能なマーカの量とその少なくとも1つの素性とをコードで同定するための同定手段からなる、クレーム18の方法。

20. (a) クレーム19に記載のように、マークされたサンプルを作成し、

(b) その後、結果を作成するために、マークされたサンプル中の、少なくとも1つの検出可能なマーカの量とその少なくとも1つの素性とを検出し、かつ

(c) ステップ(b)の結果を、同定手段にエンコードされた、少なくとも1つの検出可能なマーカの量とその少なくとも1つの素性に関する、既知の情報と比較し、サンプルの完全性を決定する、

マークされたサンプルの完全性を決定する方法。

21. (a) クレーム18に記載のように、マークされたサンプルを作成し、

(b) その後、結果を作成するために、マークされたサンプル中の、少なくとも1つの検出可能なマーカの量とその少なくとも1つの素性とを検出し、かつ

(c) ステップ(b)の結果を、同定手段にエンコードされた、少なくとも1つの検出可能なマーカの量とその少なくとも1つの素性に関する、既知の情報と比較し、サンプルの完全性を決定する、

マークされたサンプルの完全性を決定する方法。

22. (a) テスト材料と少なくとも1つの検出可能なマーカからなるサンプルを、テスト材料をテストするために、テストラボに提供し、ここでテストラボに未知の量と少なくとも1つの素性で、少なくとも1つの検出可能なマーカが、サンプルに存在し

(b) テスト材料がテストラボでテストされた後に、ステップ(a)のサンプルの少なくとも一部を入手し、

(c) その後、結果を作成するために、マークされたサンプル中の、少なくとも1つの検出可能なマーカの量とその少なくとも1つの素性とを検出し、かつ

(d) ステップ(c)の結果を、同定手段にエンコードされた、少なくとも1つの検出可能なマーカの量とその少なくとも1つの素性に関する、既知の情報と比較し、サンプルの完全性を決定することからなる、

少なくとも1つの検出可能なマーカを用い、認証または認定手続きでの、マークされたサンプルの完全性を決定する方法。

23. 収集手段の少なくとも一部と関連した、少なくとも1つの検出可能なマーカを有する収集手段を用いて、サンプルを収集し、ここで少なくとも1つの検出可能なマーカは収集前のサンプルに存在する成分以外のものであり、かつ収集前のサンプルに存在する成分に対して無活性であり、かつサンプルを少なくとも1つの検出可能なマーカと接触させ、少なくとも1つの検出可能なマーカをサンプル内を通し、サンプルをマークし、

ここで、収集手段がさらに、少なくとも1つの検出可能なマーカの量とその少なくとも1つの素性とを同定するための同定手段からなり、その結果、サンプル

ル中の少なくとも1つの検出可能なマーカースと同定手段とを比較することにより、後日、サンプルの完全性を確認できる、

後日サンプルの素性を確認するため、人の体液または組織のサンプルをマークする方法。

24. 同定手段は、少なくとも1つの検出可能なマーカースの量とその少なくとも1つの素性に関する既知の情報を、エンコードされて、含んでいる、クレーム23の方法。

25. サンプルの完全性を確保するための、ラボテストでの少なくとも1つの検出可能なマーカースの使用。

26. ラボの手続きの評価での比較試料としての、ラボテストでの少なくとも1つの検出可能なマーカースの使用。

27. 認証、熟練度テスト、または認定目的のために、ラボ及び／またはラボの個人のテストのための、少なくとも1つの検出可能なマーカースの使用。

28. サンプルをマークするのに適したデバイスでの少なくとも1つの検出可能なマーカースの使用で、ここに少なくとも1つの検出可能なマーカースは収集前のサンプルに存在する成分以外のものであり、かつ収集前のサンプルに存在する成分に対して無活性である。

【発明の詳細な説明】

サンプル収集デバイス及びマーカを用いたサンプル収集方法、及びサンプル確認、ラボの評価及び／又は認定の際の比較試料としてのマーカの使用

背景

この発明は、いかなる汚染及び／又は改竄も容易に見出するために、尿、唾液、脳髄液(cerebral spinal fluid)などや、犯罪科学、臨床学、父性、獣医学上のあるいはその他の種類のサンプルテストで、人間及び／又は動物から採取された組織／血液や体液を収集するデバイス及び方法に関する。この方法は植物、動物、又は無生物からのサンプルのマークに用いてもよい。この発明のマーカは、ラボ手順の評価の比較試料として、サンプル処理、及び／又は司法的、臨床学、父性、獣医学上のテスト、あるいは、他のラボやラボの個人の認証や、熟練テスト、又は認定などの目的で用いられてもよい。

サンプルは、多数の方法により、DNA分析による識別を含む、多様な目的のために収集される。テスト結果の確実性を保証するためには、識別間違いとサンプルのクロス汚染のこの二つの問題を取り除かなければならない。司法的識別のサンプル処理は犯罪現場の証拠や容疑者サンプルを分析する捜査官やラボを悩ませてきた。もしも被告側弁護士が、容疑者即ち被告人から採取した、犯罪現場のデータ(血液やDNA)が付着している証拠の手落ちや故意による汚染をもとにして、その司法的証拠に異議を唱えることができたなら、頻繁に依頼人を無罪できる。O.J. シンプソン対カリフォルニア州の訴訟はDNA証拠の完全性が問われる有名な例である。

ヒトゲノムの中には、約33億ものDNA塩基対が存在し、多くの領域は個人によって異なる。したがって、特定の個人の同一性確認が可能になる。DNA域は人間の特殊性、及び多形的領域が、無作為で選ばれた個人の中では異なる、多形性の度合を根拠に司法的分析に選ばれた。

現在、人間の遺伝的多形性分析の妨害にはならないDNAの中には存在しない、

他の種からのDNA配列は多数ある。細菌遺伝子(ネオマイシン、抗生物質耐性遺伝子など)、ファージ、イースト、非霊長目動物、そして植物の遺伝子などが含

まれる。これらの多くの遺伝子配列は認知されており、現在の司法的テストやその他のテスト上、産出し交差反応の欠陥をテストするのも簡単である。更に完全に人工的な人的類似点の無いDNA配列を作ることも可能である。これらの配列は、後にクロス汚染を測定できるよう、収集時にサンプルをマークするのに使われる。

最近では特定の研究所が研究所としてふさわしく運営されているか、一定の国家基準を満たしているかを保証するため、認証や、熟練テスト、及び／又は認定のために、提出用体液や細胞サンプルを扱うラボに対する重圧が増している。上記で説明したマーカー及び／またはタンパク質やペプチドなどの核酸マーカー、化学物質、元素などは認証、熟練テスト、及び／または認定を目的とした、サンプル処理などのラボ手続きの評価の比較試料として用いられることができる。

サンプル収集のための多数の耐改竄デバイスが従来の技術に存在する。例えばUSP 4,873,193は、液状の生物学的な証拠の収集と保存の方法とデバイスについてである。そのデバイスはサンプル用のガラス瓶と蓋を設け、接着剤を塗ったディスクが蓋に挟まれている。蓋は最初はガラス瓶の縁に逆に着いており、改竄証明用のプラスチックラップに包まれている。改竄証明用のプラスチックラップに包まれたガラス瓶と蓋は、外部の容器の中で第二の改竄証明用のプラスチックラップに包まれている。容器は、その中に産出物を入れる以前に改竄証明できる状態にある。第一の改竄証明用のプラスチックラップの封印を破り、証拠を中に入れ、容器の中に証拠を入れると、容器はその後封をされる。そのため新たな改竄証拠用の封印が作られる。'193の特許には改竄を防ぐためのマーカーをガラス瓶に付け加えるという開示はない。

物質にマークをつける方法とキットも多数ある。例えばUSP4,953,562、5,039,616、そして5,179,027は、全て尿分析において違うガラス瓶の導入を防ぐためのマークについてである。生化学的な分析においては、ラボでのエラーや尿のサンプルを他のものと間違えてしまう可能性があるが、これらの特許はその生化学的な分析のために収集された尿サンプルの源泉の認識についてである。これらの尿サンプル

ル識別の方法では、尿をテストされる人間は、体内に速やかに吸収され短い時間で尿に表れる一つ以上の無害な識別物質を含む一つ以上のフォーミュレーション (formulations) を取る。収集された尿は、後にこれらの物質が含まれているかどうか分析され、よってサンプルの源泉を測定し、エラーや他のものと間違えていないかを検出する。これらの特許では、尿サンプルが加えられる前に、マーカ―を、収集デバイスに加えるという開示はない。

その代わりに全てのマーカ―は、最初にサンプルを提供する個人によって体内に摂取される。従って尿サンプルは採取される前にマークを着けられる。

USP 4,441,943は、ポリペプチドを物質に混入することによって、後の認識を可能にする物質に、マークを着ける方法についてである。マークをつけられる物質の実例としては、爆発合成物質や石油などが含まれる。'193の特許は、マークをつけられる物質にマークを混入し、マークのついた物質をそれらの普通の使用環境に放つと開示している。マークのついた物質に関わる事故や不法な活動の後には、マークのついた物質は回収され、マークは源の情報を得るために調査される。サンプル採取デバイスに関して、マーカ―を有するデバイスの開示はない。

USP 5,451,505はマークをつける方法、及び核酸をマークとして使い、物質をトレースする方法についてである。特にこの発明は、核酸で物質にマークをつけ、物質を収集し、核酸を検出して、物質の存在をモニターする方法を提供している。マーク用に考えられる原料や物質は、大気汚染物質、石油、芳香性の化合物、爆発合成物質、食料品、薬品、インク、紙製品、そしてペンキ製品が含まれる。これらに関するマーカ―を有するサンプル収集デバイスの開示はない。

発明の簡単な概要

この発明は、サンプル収集デバイスとエラーや不正手段によるクロス汚染の不検出の危険性を最小限にとどめる方法を設ける。サンプル収集時に定められた個人、動物、植物、無生物から得たサンプルをマークする（即ち特定のサンプルは定められた個人、動物、植物、あるいは無生物から採取されたと識別すること）方法とデバイス、そしてサンプルの完全性（即ち汚染やサンプルの悪化の決定を知らせる異質のマーカ―の有無）を証明する方法を設ける。このデバイスと方法はサンプル物質処理のどの時点でもクロス汚染の発生の有無を決定する手段を設

ける。

特にこの発明は、収集されたサンプルをマークするのに適切なデバイスを含み

サンプル収集のための収集手段と、

少なくとも一つの検出可能なマーカで、収集手段の少なくとも一部と関連し、ここで少なくとも一つの検出可能なマーカと関連した収集手段の少なくとも一部とサンプルとの接触に基づき、収集サンプルをマークするために、サンプルの収集によって、サンプルと少なくとも一つの検出可能なマーカとの接触が可能で、かつ少なくとも一つの検出可能なマーカは収集前のサンプルに存在する成分以外のものであり、かつ収集前のサンプルに存在する成分に対して無活性であるものとなる。

この発明は、体液の証拠サンプルをマークするのに適切なキットにおいて、上記で説明したデバイスと、少なくとも一つの同一性を認識する手段と、少なくとも一つの検出可能なマーカと、収集手段の改竄証明用のシールのための改竄証明用のシール手段と、そして少なくとも一つの検出可能なマーカから成る。

この発明は、収集手段の少なくとも一部と関連した、少なくとも一つの検出可能なマーカを有する収集手段を用いて、サンプルを収集し、ここで少なくとも一つの検出可能なマーカは収集前のサンプルに存在する成分以外のものであり、かつ収集前のサンプルに存在する成分に対して無活性であり、かつサンプルを少なくとも一つの検出可能なマーカと接触させ、少なくとも一つの検出可能なマーカをサンプル内を通し、サンプルをマークする方法を含む。

この発明は、

(a) 上記のようにして、マークされたサンプルを作成し、

(b) その後、結果を作成するために、マークされたサンプル中の、少なくとも一つの検出可能なマーカの量とその少なくとも一つの素性とを検出し、かつ

(c) ステップ(b)の結果を、同定手段にエンコードされた、少なくとも一つの検出可能なマーカの量とその少なくとも一つの素性に関する、既知の情報と比較し、サンプルの完全性を決定する、

マークされたサンプルの完全性を決定する方法を含む。

またこの発明は、

(a) テスト材料と少なくとも1つの検出可能なマーカーからなるサンプルを、テスト材料をテストするために、テストラボに提供し、ここでテストラボに未知の量と少なくとも1つの素性で、少なくとも1つの検出可能なマーカーが、サンプルに存在し

(b) テスト材料がテストラボでテストされた後に、ステップ(a)のサンプルの少なくとも一部を入手し、

(c) その後、結果を作成するために、マークされたサンプル中の、少なくとも1つの検出可能なマーカーの量とその少なくとも1つの素性とを検出し、かつ

(d) ステップ(c)の結果を、同定手段にエンコードされた、少なくとも1つの検出可能なマーカーの量とその少なくとも1つの素性に関する、既知の情報と比較し、サンプルの完全性を決定することからなる、

少なくとも1つの検出可能なマーカーを用い、認証または認定手続きでの、マークされたサンプルの完全性を決定する方法を含む。

認証、熟練テスト、認定のためのラボやラボの個人のテストのための少なくとも一つの検出可能なマーカーの使用に加えて、サンプルの完全性を保証するためのラボにおけるテストでの少なくとも一つの検出可能なマーカーの使用とマーカーのラボ手続きの評価の比較試料としての使用が含まれる。

さらにこの発明は、サンプル作成に適切な製作デバイス内、の少なくとも一つの検出可能なマーカーの使用を含む。

図面の簡単な説明

図1はキレックス(Chelex)抽出を用いて、完全な血液から抽出したDNAとマーカーDNAの相互移動(co-migration)のテストである。キレックス(Chelex)の抽出／精製手順(バイオラド・ラボラトリーズ(Bio-Rad Laboratories))は、完全な血液サンプルに加えられた最初の量から 10^5 倍にDNA濃度を低下させる場合がある。キレックス抽出の後に、302bpのマーカーを、13のサンプル(3つの陰性資料を含む)からPCR増幅し、結果の産出物を1%のアガロースゲル上で電気泳動し、臭化エチジウムで着色し、写真を取った。

レーン 1 と 1 5 は 1 0 0 bp のラダー(ladder)を含み、レーン 2 は、抽出前に 10 ml の血液を加えた 1 0 0 ng のマーカーを保持し、レーン 3 は 1 0 ng のマーカーを保持し、レーン 4 は 1 ng のマーカーを保持し、レーン 5 は 1 0 0 pg のマーカーを保持し、レーン 6 は 1 0 pg のマーカーを保持し、レーン 7 は 1 pg のマーカーを保持し、レーン 8 ～ 1 1 はそれぞれ 1 0 0 fg、1 0 fg、1 fg、0.1 fg のマーカーを保持し、レーン 1 2 ～ 1 4 は処理された血液を含む陰性資料であり、マーカーはない。

マーカーの最終的な濃度は、1 0 個分の分子に相当する、1 pg (レーン 2) から 1 0 ag (アトグラム) の範囲を検出した。

図 2 は、一般によく使用される三つの司法的 STR(ショートタンデムリピーツ Short Tandem Repeats)である vWF、TH01 及び TPOX の混合物に打ち込まれたマーカー希釈液の銀色に着色されたポリアクリルアミド(polyacrylamide)ゲル(レーン 1 ～ 1 3) 及び PCR 増幅された STR 反応のそれぞれのアリコート(aliquot)からのマーカーの検出である(レーン 1 4 から 2 4)。

K562 ヒト DNA のテンプレートを使い、vWF、TH01 及び TPOX (プロメガインク Promega Inc.) のために、STR 断片を増幅するプライマーを使い、三つのプライマーの組み合わせを使った PCR を行った。レーン 2 ～ 6 と 8 ～ 1 1 は、1 0 ng (レーン 1) から 0.1 fg (レーン 1 0) の範囲でマーカー DNA (コリレバクテリウムジフテリア corynebacterium diphtheriae DNA の断片から生成)を含む量が違うだけで、全く同じものである。STR との干渉は見受けられない。

レーン	マーカー濃度	レーン	マーカー濃度
1	10ng	8	10fg
2	1ng	9	1fg
3	100pg	10	100ag
4	10pg	11	0 (陰性資料)
5	1pg	12	100ng (ヒト DNA を含まない)
6	100fg		

レーン 7 及び 1 3 は vWF、TH01 及び TPOX (プロメガインク Promega Inc.) のため

の混合されたSTR電気泳動ゲルサイズマーカーを有する。

上記のSTRとPCRのそれぞれ2マイクロリットルの生成物(4×10^2 倍希釈液)を、マーカーの有無を検出するために、コリレバクテリウムジフテリア (*corynebacterium diphtheriae*) ゲノムの302bp断片を増幅したプライマーを使ってPCR増幅した。30から100マーカー分子の範囲内の約40ag(アトグラム、レーン22)でマーカーの検出を得た。

レーン	レーンのサンプルより再増幅	マーカー濃度
14		0(陰性資料、人K562DNAを含む)
15	1	400pg
16	2	40pg
17	3	4pg
18	4	400fg
19	5	40fg
20	6	4fg
21	8	400ag
22	9	40ag
23	10	4ag
24	—	0(陰性資料/プライマーのほかにDNAは無し)

このゲルは、人間のもの以外のマーカーは、一般的に行われているferensic testには支障ないことを証明している。マーカーを有するサンプルとそうでないサンプルとの間に結果の違いはない。さらに、すでに他の目的用にテストされたサンプルの中から、マーカーを高感度で検出することもある。

発明の詳細な説明

この発明は、収集したサンプルにマーカーを付け、サンプルの完全性を保証する司法的、臨床学、父性、獣医学上のテスト、又は認証や、熟練テスト、又は認定を目的としたラボ手続きの評価の比較試料としてマーカーを使用する方法とデバイスから成る。サンプルは、動物、人間、植物、あるいは無生物のサンプルで

も良い。発明者の言う「サンプルの完全性の保証」とは、汚染が発生していないかどうかを測定するだけではなく、サンプルの分解や低下が起きていないかを測定するという意味である。この発明は、好ましくは、核酸の作成手順(DNA、RNA、ペプチド核酸、又はその混合物)、及び／又はサンプル分析の支障にならない(即ち化学反応を起こさず、サンプル内にすでに存在する成分と反応しない)マーカー(タンパク質やペプチド、化学物質、及び／又は物質)、そして一つ以上のこれらのマーカーを個々に登録したサンプル収集や実験の比較デバイス(control device)に加えることから成る。マーカーの核酸及び／又は他のマーカーの組み合わせは、マーカー付きのサンプルから来たとされる全てのサンプルの中に存在する。マーカー付きのマーカーの正確な組み合わせが検出されない場合は、マーカー付きのマーカーから来たとされているテスト結果は、疑わしいものである。マーカー付きのサンプルに存在するマーカーの組み合わせが、マークされていないサンプル(司法的分析の犯罪現場に残された証拠など)の中から検出された場合、マークされていないサンプルが汚染されている可能性がきわめて高い。依ってこの発明の方法とデバイスによってマークされた司法用のサンプルの使用は、陪審員のサンプルの完全性に関するあらゆる疑いを晴らすであろう。

この発明のマーカーは比較試料としてラボ手続きの評価に使用されても良い。マーカーは、研究設備やラボの個人に対してテストをする内部基準を設けることで、既知の濃度で実験の比較デバイスに加えてもよい。ラボは、上記の要領で、品質管理、サンプル確認、サンプルの汚染や混同の測定、サンプルの取り扱いや熟練テストなどに、この発明のマーカーを使用しても良い。

さらに、認証や認定手順において、この発明のマーカーを、サンプルの完全性の測定に使用してもよい。その方法は第一に、テストされる物質(テストするDNA)で構成されるサンプルを提供する照会先のラボ、及びテストされる物質をテストする、テストを受けるラボ用の少なくとも一つの検出可能なマーカーから

成り、テストを受けるラボには未知の同一性又は／及び量のサンプルの中に少なくとも一つの検出可能なマーカーが存在する。その次に、テストを受けるラボは、テストされる物質のテスト(多形的範囲(polymorphic regions)のテスト)を

行う。次に、テストを受けるラボでテストされる物質がテストされた後に、照会先のラボは、少なくとも一部のサンプルを得る。照会先のラボは、少なくとも一つの検出可能なマーカーの同一性と量を検出し、その結果と検出可能なマーカーの同一性と量に関する既知の情報を比較することで、サンプルの完全性を測定する。照会先のラボは、国家基準に沿って結果を評価する。テストを受けるラボが国家基準に沿っていれば、ラボは認証や認定を得る。量やマーカーの種類を知っているのは、すでに証明や認定を受けている、適格で客観的な方法で照合作業を行うことができる、外部のラボや照会先のラボだけである。

核酸マーカーに加えて、この発明は非核酸マーカーの使用も含んでいる。これらの非核酸マーカーは、核酸マーカーの代わりに、又は核酸マーカーと共に使用される。非核酸マーカーは、サンプルの同定を助け、マークされたサンプルの有無を、ラボの同一の個人により、または同一の場所で処理された他のサンプルから区別して決定し得るもので有れば、広い範囲の材料を用い得る。

この発明の収集デバイス、又は実験の比較デバイスは、特別な物理学上の構造に限定されない。この発明の収集デバイス、又は実験の比較デバイスは、サンプルを入れることができるデバイスであれば何でも良い。好ましくは、デバイスは、管（好ましくは真空である）か、ろ過紙や他の血液収集マトリックス（フィツコ (Fitzco) の FTA 紙やシュライカー・アンド・シュエル (Seleicher & Schuell) のアイソコード (Isocode) マトリックスのような膜組織収集システムから成る。好ましくは、選ばれたデバイスは、検出可能なマーカーの同一性及び／又は量を、特有のシリアル番号、バーコード、又は既知のデバイスを認識する認識手段などの、暗号で確認する手段を有し、中に含まれている一つ以上の検出可能なマーカーと相互関係がある。収集デバイスや制御デバイスが、どのような物理学上の形態から成ろうとも、それぞれのデバイスは一つ以上の核酸及び／又は非核酸マーカーから成る。マーカーをそれぞれ個々にデバイスに加えても良いし、デバイスに加える前に組み合わせても良い。収集デバイスや制御デバイスが真空の管であれば、

マーカーは、管が真空になり、封をした後に加えてもよい。膜組織収集システム

において、マーカーを製造設備の中の細胞膜につけるか、サンプル血液を、マーカーのセットを有する注射器や真空管の中に収集した後に、膜組織収集システムを用いても良い。さらに無害のマーカーを、管類や注射器などの収集注射針や中間サンプル処理デバイスの中を塗るために使用しても良い。

この発明のマーカーは、人間又は人間のものでない核酸配列、又はプローブを使ってPCR増幅や当業者に既知の他の方法で簡単に検出できる、他の非核酸マーカーでも良く、マーカー付きのサンプルが、司法的、臨床学的、父性、あるいは獣医学的検査に通常に用いられる方法で処理された後に、なおも検出可能であるような濃度とする。普通は、サンプルを収集する環境、例えば犯罪現場やサンプルを疑わしいものにするその他の現場などに、核酸マーカーを派生させた生物は存在してはならない。適切な核酸マーカーの例には、深海、温泉、山、極寒の環境に生息する生物から収集された核酸配列が含まれる。これにはペンギン、コンドル、深海のベントチューブウーム (vent tube worms) そしてマンモス、パッセンジャーピジョン (passenger pigeon)、クアガ (quagga) などの絶滅した動物なども含む。さらに、核酸又は非核酸マーカーは標識したサンプルを取り行なう、どんなテスト手順とも支障が無く、その例は雑種形成プローブや、増幅プライマーとの相互反応、又は同一の出所からのマークされていないDNAと比べられたマーカー付きのサンプルからのDNAの電気泳動の流動性の変更である。

マーカーが司法テストの結果と支障をきたさないことを測定するために、司法実験では、この発明の通りに使用されたマーカーを、一般的な司法手順に従ってテストしなければならない。いかなる種類のラボがテストを行っていようとも、文献、例えば技術が参考文献に織り込まれている、「分子のクローン化：ラボラトリー・マニュアル」(Molecular Cloning: A Laboratory Manual)第2版、編集マニアティス他、コールド・スプリング・ハーバーNY、1989年、が説明する様な標準的な技術を使い、核酸を検出できる。一般的に、申し立てられた標識付きサンプルの中の、一つ以上の核酸マーカーの存在は、それらのマーカー特有のプローブやプライマーを使った適切なバンドの検出によって証明され、それによってマーカーサンプルは、マーカー付きの収集デバイスから得られたことを立証する。仮

に標識付きのサンプルの中の、マーカーを損なうか、追加されたマーカーが確認された場合は、サンプルの認識ミスか改竄の可能性を示す。この発明は、質量分光学、HPLC、免疫反応、毛管電気泳動、もしくは従来技術に秀でた者には既知の他の手段方法によって、従来技術で知られている、適切な公知の合成物の蛍光発光かマーカー化学物質の検出、タンパク質か非放射性アイソトープ、などの方法で検出されるペプチド、タンパク質、蛍光性の合成物、アイソトープの質量が違う単位の化学物質や物質、着色剤、染料などの非核酸マーカーを含んでも良い。この発明に沿い、マーカーとして、多種の長さや構造を持つ合成物質の化学ライブラリーやファミリーを作り、使っても良い。そのような化学ライブラリーは、アミノ酸の組み合わせ、アミノアルコール、機能化されたスルホニル塩化物、カルボン酸、クロロフォルメイト(chloroformate)、(参照 ボールドウィン他、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミストリー・ソサエティー(Journal of American Chemistry Society)117p5588~p5589、技術が参考文献に織り込まれている)そして第2級アミン(参照 ニ他 ジャーナル・オブ・メディスン・アンド・ケミストリー(Journal of Medicine and Chemistry)39、p1601-p1608 1996年技術が参考文献に織り込まれている)を含んでもよい。上記で説明された様な混合物はアリサイクル(alicycle)、アリファティック(aliphatic)、芳香性のもので良く、フッ化炭素、クロロカーボン(ハロゲン化したベンゼンなど。参照 ネスラー他 ジャーナル・オブ・オーガニゼーションケミストリー(Journal of Organization Chemistry)59、p.94723~p.4724、1994年、技術が参考文献に織り込まれている)又は特別に検出可能なプロフィールを産出する、他の代理グループでも良い。さらに、無線周波数トランスポンダーをエンコードしたマイクロチップ(ビーズ)を使っても良い(参照 モラン他 ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミストリー・ソサエティー(Journal of American Chemistry Society)117, p.10787~p.10788、1995年、技術が参考文献に織り込まれている)。使われるマーカー化学物質は、感度の高い方法、例えば電子補足ガスクロマトグラフィー、質量スペクトロメトリー(エレクトロスプレーイオン化やマトリックス支援されたレーザーデゾープションMSを含む)、液クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーまたはUV/可視光線スペクトロスコピーなどで容易に検出可

能でなければならない。

好ましくは、収集デバイスは改竄防止に付加的な安全に関する特徴を持つ。好ましい実施例において、収集デバイスは、デバイスの上に改竄証明保証シールを有し、袋とデバイスそのものの上に押されたデバイスのシリアル番号のついた耐改竄袋の中に、シールされている。サンプル収集が必要な場合は、サンプル収集が行われる前に、サンプル提供者に、手を付けられていない収集デバイスと外部のシールの写真を与えても良い。収集代理人（すなわちしゃ血者）に加えて、第2の立会人が必要である。この発明によると、収集デバイスの中に一つ以上のマーカが存在するので、収集デバイスに運ぶ際に、サンプルを速やかにマークする。保証シールは、マーカが、収集デバイスから、システムの改竄や失敗を意図した者によって、取り除かれていないことを保証する。

特別な収集デバイスまたは制御デバイス内で用いられたマーカの同一性及び／または量は、特定の状況以外では、エンドユーザーには秘密にされる。例えば、内部管理手続きの一部として、ラボで検出するために、比較デバイスに既知の素性で既知の量のマーカを加えても良い。認証、及び／又は認定のために使われる、マーカ付きのサンプルが入ったサンプル収集デバイスまたは制御デバイスにおいて、収集デバイスの中に用いられるマーカの同一性と量の知識を持つ外部のラボは、未知のマーカの有無を測定する。外部の研究所は認証や認定を受けており、適格で客観的な方法で作業を行わなければならない。この様に、一つ以上のマーカの完全性を、意図的な工作から保護する。

マーカ核酸の適切なプライマーとのDNA増幅（核酸がマーカとして用いられる場合）を用いて、全てのマークされていないサンプル（即ちfrensic分析での犯罪現場のに残された証拠）をテストしても良い。マーカ核酸の増幅の欠如は、マーカ付きのサンプルとされていないサンプルとの間に、クロス汚染が起きていないことを強く示す。犯罪現場で収集された物質からの標識の明確な増幅は、マーカ付きのサンプルにより、マークされていないサンプルの汚染が起き、汚染された証拠は無視されなければならないを強く示す。マーカ核酸配列として用いられた物質が、本当に犯罪現場に存在していたか、物質からのマーカ

核酸配列が、犯罪現場の物質の存在によって発見されたかの可能性を評価するために、収集デバイスに加えられなかった生物のゲノムの、マーカー以外の領域ため

の増幅プライマーや他のインディケーター（プローブなど）を、用いても良い。異なった生物からのマーカーの組み合わせを用いることにより、マーカー配列を作るために用いられた、全ての生物からのDNAにより、犯罪現場が汚染される可能性は著しく減少する。この発明の効果のいくつかを以下に示す。

- ・技術は、証拠となるサンプルなどの、サンプル間の汚染のテスト手段を設け、研究所のサンプルの取り扱いに問題があるかどうかをテストに用いることができる。マーカーを研究所や技術者個人の認証手続きに用いることができる。

- ・収集の際に、個々のサンプルを速やかにマークする。サンプルの有効性や完全性に関する疑問を解決するために、この特色を用いることができる。特有なマーカーのセットを個々のサンプルの識別に用いることができる。

- ・ラベル破壊が起こった場合、サンプルの中のマーカーの存在を分析し、収集デバイスへのマーカーの同一性及び／又は量を相互関係を示して、患者のサンプルを患者の所まで追跡できる。別の記録は、患者のサンプルはその収集デバイスに与えられることを表示し、ゆえにサンプルの同一性が信頼できることを証明する。

- ・用いられるマーカーの量と同一性は、内部管理として用いられる場合を除いてサンプルを処理するラボの個人には未知である。

- ・用いられるマーカーは、化学物質、タンパク質、又は核酸に源泉があるもの、又はそれらの化合物でも良い。これで改竄を検出できるさらなる保証が得られる。

例

例 1 サンプル収集

この例では、一つ以上のマーカーの入ったサンプル収集管は、容器の上と安全袋内に入っている収集管にシリアル番号付いている、シールされた耐改竄パッケージの中に入っている。しゃ血者は、テストされる個人、あるいは動物から血液

サンプルを抜き取り、収集プロトコルに沿っていることを声明書に署名する、少なくとも一人の立会人が必要である。しゃ血者は：1) 個人を明確に確認し、2) 目盛の付いた袋を開け、袋上と収集管上のシリアル番号が合っているかどうかを確認し、3) キットに付属のバタフライニードル(butterfly needle)を用い、サンプル収集管が一杯になるまで、バタフライニードル(butterfly needle)を付けたまま個人の血液を収集し、4) 個人からニードルを抜き、ニードルから収集管を抜き、5) DAN破壊溶液がニードルを通り抜けるよう、ニードルをDAN破壊溶液（下記に示す）の入った管の中に入れ、空の真空性の収集管をニードルのもう一方の端に取り付け、6) サンプル収集管を、使用した収集キットと一連管理用紙と共に、分析のための司法的ラボに送る。

好ましくは、マーカーが周囲に出ないようにするため、DNA及び／又は他のマーカーが入った収集デバイスとして、目盛の入った真空管を用いる。あるいは、さらに好ましくは、一つ以上のマーカーを、1000塩基対より大きいDNA断片を結び付ける収集マトリックス（好ましくは、フィツコ(Fitsco)製のFTA紙）に加える。

収集プロトコルに沿っていることを保証するため、手順をビデオテープにとっても良い。その他の選択として、テストを受ける個人が、安全袋を検査し、安全袋と収集デバイスが手を加えられておらず、安全袋と収集デバイスのシリアル番号が一連管理用紙のものと同一であると署名できるように、安全袋の特徴の解説書付きの、手を加えられていない安全袋の中に、収集キットの写真付きカードを備えることがある。立会人としゃ血者は、安全袋が、証拠収集以前に手を加えられておらず、正しい個人がサンプルを提供し、血液がキットに用意されたデバイスを用いて採血され、シリアル番号の付いた血液収集管又は特別なキットに用意された血液収集マトリックスの中に入れられ、全ての付属の収集デバイスが残った血液を破棄するために洗浄されたことを証明する一連証拠管理用紙に署名する。血液サンプルが収集された後、管類（付属の収集デバイスで、ニードルと注射器でも良い）が付いたバタフライニードル(butterfly needle)を個人から取り除き、付属の収集デバイスの中に残った血液は全て、付属の収集デバイスを通して

、証拠収集キット（10%の漂白剤かpH2の塩酸）に用意されているDNA破壊溶液をaspireすることにより、破棄する。おそらく、付属の収集デバイスの構成は管類の付いたバタフライニードル(butterfly needle)のみである。マークされていないニードルと識別するため、このバタフライニードル(butterfly needle)は特別な色を

している。証拠の収集の後、使用されたニードルをDNA破壊溶液に挿入し、もう一方のバタフライニードル(butterfly needle)を、DNA破壊溶液が加えられると色に変化をきたす標識物質の入った真空管に、挿入する。最終的な色の進展が、バタフライニードル(butterfly needle)の中に残った少量の血液の中の、少量の血液（鉄）を必要とするよう、標識反応を修正しても良い。この比色手順は、立会人に、完全にマークされていない血液の全ては、破棄されたことを速やかに説明する。

付属の収集デバイスの内面を、無毒性のマーカー、例えば質量分析で容易に検出可能な1あるいはそれ以上の化学品等で覆っても良い。

例2 核酸マーカーを含むマーカーキットの製造

核酸マーカーは種々の方法で生産でき、例えばクローニングや直接合成、PCR増幅、及びこの分野で周知の他の手法である。マーカーの製造は、テストラボから物理的に隔離された施設で行い、不注意により司法、臨床、父性あるいは獣医テストのセット等に用いられたりすることがないようにする。製造後に、数カ所の異なる出所からの個々の核酸マーカーを混合し、一時的な組み合わせとする。タンパク質や容易に同定できる化学品等の核酸以外のマーカーも、このマーカーの組み合わせに加えても良い。各組み合わせは、1あるいはそれ以上の収集サンプルやラボのコントロールデバイスに加えても良く、これらのものにはマーカーの一時的な組み合わせと関連した一時的な順序番号を付与する。組み合わせ混合物の製造は、ロボット型のピペットステーションで容易に行うことができる。全てのマーカーは相互汚染を防止するため、エアロゾルバリアーのフィルターを介して、使い捨てピペットで搬送することができ、あるいは1回のみ使用するシリンジとニードルを用いても良い。マーカーの種類や対応するシリアル番号に関

する情報はいくつかのフォーマットで記憶することができ、例えば光学的なCDあるいはコンピュータのハードディスクを用い、別の場所にバックアップ用のコピーを保存するものとする。マーカーはシリンジとニードルとを用いて、製造済みのデバイスへ直接加えても良い。チューブを収集もしくは比較デバイスとして用いる場合、マーカーを空のチューブに加え、次いでチューブ内での真空遠心分離により、凍結乾燥しても良い。チューブを真空下に置いている間に、チューブに

着色したゴムのストッパーを取り付けることができる。マークしたチューブを容易に識別するため、着色したストッパーの色を用いることができる。

収集デバイスあるいは比較デバイスとして用いられる、濾紙もしくは血液収集マトリクスの場合、DNA及び核／又は他のマーカーを含む溶液を濾紙や血液収集マトリクスに加えて乾燥することができる。濾紙やマトリクスに付着させた血液は、デバイスに存在するマーカーによりマークされても良い。

マークされたバタフライニードルをこのニードルとチューブとを介して、1あるいはそれ以上の無毒性のマーカーの無菌溶液を吸引することで製造できる。この溶液はバタフライニードル中でその後乾燥し、これには真空を用いても用いなくても、あるいは熱を加えても加えなくても良い。各ニードルには収集チューブに対応するシリアル番号を与え、バタフライニードルに含まれる1もしくはそれ以上のマーカーをチューブに対するデータベースに加えることができる。血液サンプルは、バタフライニードル及び収集チューブに存在する全てのマーカーを含まねばならない。チューブとニードルは、滅菌処理を施して一体にパックし、安全袋に保管され、この袋は干渉を受けないように設計され、かつ袋に収集デバイスのシリアル番号をマークしても良い。

この発明のデバイスは警察署、刑務所、病院、司法的、臨床的、父性検査的もしくは獣医学的ラボあるいはサンプルの収集に関連した他の機関で用いることができる。収集キットに存在するマーカーの組み合わせは、サンプルを有する機関には開示されない。このことは、個体から得たサンプルの完全性を保つ上で有用である。万一、司法捜査において容疑者の血液が収集デバイスから取り出され、

現場証拠に加えられたとすると、全範囲のマーカがこの犯罪現場証拠から検出され、それによってこの証拠は汚染されていることが余すところ無く証明される。抗体や質量分析、蛍光分析あるいは当業者に知られている他の手法を用いて容易に検出できるマーカを用いることにより、血液のシミ等のごく僅かな証拠サンプルでも、速やかにかつ安価にテストしてマーカの存在を確認することができる。この発明のシステムの安全性を保証するため、核酸マーカや核酸と非核酸マーカの組み合わせを用いるのが好ましく、それはある種の非核酸マーカは、DNAの司法鑑定のために証拠に含まれるDNAを精製するために用いるある種

の手法により除去し得るからである。核酸マーカは証拠となるDNAと共に精製されるので、除去は極めて困難である。

もしもあるラボが、容疑者からの一般的に用いられる司法DNA領域を増幅し、精製物を精製し、次いでこれらを証拠に加えることによって、証拠を操作しようとするならば、あまり一般的には用いられない他系領域の証拠をさらにテストすることによって、このことを決定することができる。容疑者のゲノムの中での一般的にテストされない領域が存在しないということは、証拠が操作されたことを示している。

例 3 マーカの存在あるいは不存在のテスト

非核酸マーカの場合、マーカの有無を質量分析や蛍光分析等によりサンプルをテストでき、これによって速やかにサンプルの汚染を検出できる。核酸マーカ等のように、質量分析計等の道具では容易には検出できないものの場合、以下に示すようにしてテストする。

司法手続きにおいて、弁護側あるいは検察側が証拠に干渉がある、ラボが証拠を混合している等のことを疑い、サンプルを疑うならば、無処理の証拠サンプルもしくは証拠から抽出されたDNAを（製造者やFBI、NIST、あるいは他の機関により認証された）認証済みの司法的な基準ラボへ送付しても良い。容疑者からのサンプルは必要ではない。このことは基準ラボでの相互汚染の潜在的な可能性を排除する。通知に基づき、製造者もしくは独立した機関は、基準ラボに

事件の被疑者もしくは被疑者たちに対して用いられた収集デバイスに含まれていたマーカーについてのレポートを送付する。核酸マーカーを検出するためのPCRプライマーの配列もしくは現実のプライマーを提供しても良い。収集デバイスにマーカーとしてタンパク質が含まれている場合、検出抗体を提供するかもしれない適切な抗体のリストを送付する。化学品が用いられている場合には、非核酸マーカーの化学品のスペクトルを含め、これにはそれらを最も良く検出するための情報を加える。

各テスト毎に、基準ラボは適切な陽性及び陰性の比較試料を用いるべきである。マーカーが証拠サンプルに存在しないことは、汚染を排除するものとして解釈されねばならず、マーカーの存在は証拠の混合を示唆する。証拠のサンプルにおいて

て、収集デバイスから1もしくは2以上のDNAマーカーが検出された場合、そのDNAマーカーが環境中に存在する可能性をテストしてもよい。このことは以下の例によって明らかになる。即ち動物園のペンギン舎で犯罪が起こったとし、この事件で用いられた収集デバイスのマーカーの1つに、ペンギンDNAのある領域が用いられていたとする。収集デバイスでのペンギンのマーカーはペンギンのDNAの小さな定義済みの部分である。ペンギンゲノムのマーカー以外の領域に対するプライマーやプローブを用いて、PCRや他のDNA試験を行い、検出された場合、ペンギンマーカーが証拠中に検出されたことはその価値を減じられる。試料の完全性は、収集デバイス中に存在する他のマーカーの有無により、なおかつ証明することができる。稀な、絶滅した、及び地理的に孤立した生物の組み合わせからなるDNAマーカーを用いれば、あるいは人工的に製造したDNAを用いれば、これらのものの全てが1つの犯罪現場に存在する確率は、マーカーの製造施設を除いて殆どない。

この発明の範囲は以下のクレームによって定まる。

【 図 1 】

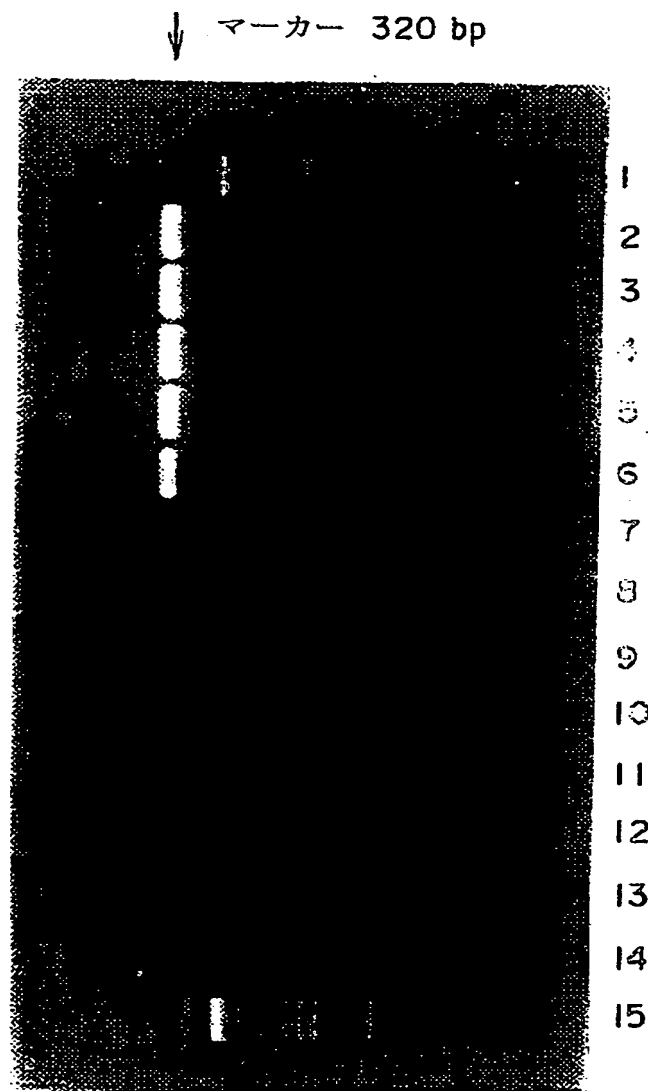


図 1

【 図 2 】

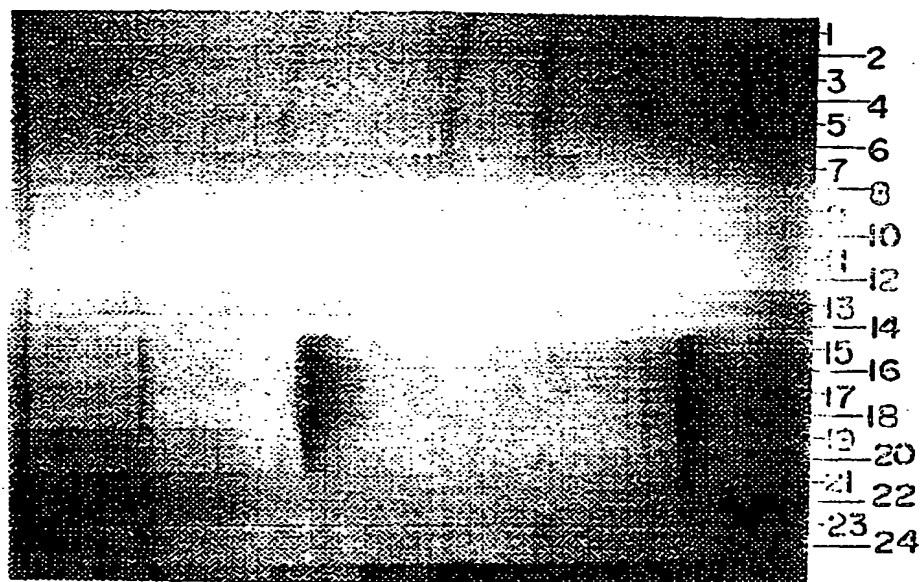


図 2

【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】平成10年10月5日（1998. 10. 5）

【補正内容】

補正書の翻訳文

クレーム：

1. 収集サンプルをマークするのに適切なデバイスであって、
サンプル収集のための収集手段と、
少なくとも一つの検出可能なマーカーで、収集手段の少なくとも一部と関連し、
ここで少なくとも一つの検出可能なマーカーと関連した収集手段の少なくとも一部とサンプルとの接触に基づき、収集サンプルをマークするために、サンプルの収集によって、サンプルと少なくとも一つの検出可能なマーカーとの接触が可能で、かつ少なくとも一つの検出可能なマーカーはサンプル中に既存の成分以外のものであり、かつサンプルに存在する成分に対して無活性であるもの。
2. 収集手段がサンプルを収集し保持するクレーム1のデバイス。
3. 収集手段がチューブ及び膜収集システムからなる群から選択されているクレーム1のデバイス。
4. 収集手段がチューブであり、少なくとも一つの検出可能なマーカーがチューブの内面に存在する、クレーム1のデバイス。
5. 収集手段が膜収集システムであり、少なくとも一つの検出可能なマーカーが膜収集システムの表面または内部に存在するクレーム1のデバイス。
6. 収集手段が採血システムである、クレーム1のデバイス。
7. サンプルが、体液サンプル及び体組織サンプルからなる群から選択されている、クレーム1のデバイス。
8. サンプルが人または動物のサンプルである、クレーム1のデバイス。
9. 少なくとも一つの検出可能なマーカーが、核酸、ペプチド、蛋白質、蛍光化合物、同位体元素、同位体化合物、染色溶液、及び染料からなる群から選択された少なくとも1員である、クレーム1のデバイス。
10. 少なくとも一つのマーカーが核酸からなる、クレーム1のデバイス。
11. 核酸が人以外の核酸である、クレーム9のデバイス。

12. 核酸が合成核酸である、クレーム9のデバイス。

13. 核酸が動物核酸である、クレーム9のデバイス。

14. 少なくとも1つのマーカの量とその少なくとも1つの素性を同定するための同定手段をさらに有する、クレーム1のデバイス。

15. 同定手段が、少なくとも1つのマーカの量と少なくとも1つの素性を、コードで同定する、クレーム14のデバイス。

16. 体液証拠サンプルを作成するに適したキットで、

クレーム1のデバイスと、

少なくとも1つのマーカの量とその少なくとも1つの素性を同定するための同定手段と、

少なくとも1つのマーカと収集手段とを、干渉を証拠づけるようにシールするための耐干渉シール手段を設けたもの。

17. 少なくとも1つの検出可能なマーカと、その少なくとも1つの素性を、同定手段がコードで同定する、クレーム16のキット。

18. 収集手段の少なくとも一部に関連した、少なくとも1つの検出可能なマーカを有する収集手段を用いて、サンプルを収集し、ここで少なくとも1つの検出可能なマーカはサンプル中に既存の成分以外のものであり、かつサンプルに存在する成分に対して無活性であり、かつサンプルを少なくとも1つの検出可能なマーカと接触させ、少なくとも1つの検出可能なマーカをサンプル内を通し、サンプルをマークする、ことからなる、サンプルのマーク方法。

19. 収集手段がさらに、少なくとも1つの検出可能なマーカの量とその少なくとも1つの素性とをコードで同定するための同定手段からなる、クレーム18の方法。

20. (a) クレーム19に記載のように、マークされたサンプルを作成し、

(b) その後、結果を作成するために、マークされたサンプル中の、少なくとも1つの検出可能なマーカの量とその少なくとも1つの素性を検出し、かつ

(c) ステップ(b)の結果を、同定手段にエンコードされた、少なくとも1つの検出可能なマーカの量とその少なくとも1つの素性に関する、既知の情報と比

較し、サンプルの完全性を決定する、

マークされたサンプルの完全性を決定する方法。

2 1 . (a) クレーム 1 8 に記載のように、マークされたサンプルを作成し、

(b) その後、結果を作成するために、マークされたサンプル中の、少なくとも 1 つの検出可能なマーカーの量とその少なくとも 1 つの素性とを検出し、かつ

(c) ステップ(b)の結果を、同定手段にエンコードされた、少なくとも 1 つの検出可能なマーカーの量とその少なくとも 1 つの素性に関する、既知の情報と比較し、サンプルの完全性を決定する、

マークされたサンプルの完全性を決定する方法。

2 2 . (a) テスト材料と少なくとも 1 つの検出可能なマーカーからなるサンプルを、テスト材料をテストするために、テストラボに提供し、ここでテストラボに未知の量と少なくとも 1 つの素性で、少なくとも 1 つの検出可能なマーカーが、サンプルに存在し

(b) テスト材料がテストラボでテストされた後に、ステップ(a)のサンプルの少なくとも一部を入手し、

(c) その後、結果を作成するために、マークされたサンプル中の、少なくとも 1 つの検出可能なマーカーの量とその少なくとも 1 つの素性とを検出し、かつ

(d) ステップ(c)の結果を、同定手段にエンコードされた、少なくとも 1 つの検出可能なマーカーの量とその少なくとも 1 つの素性に関する、既知の情報と比較し、サンプルの完全性を決定することからなる、

少なくとも 1 つの検出可能なマーカーを用い、認証または認定手続きでの、マークされたサンプルの完全性を決定する方法。

2 3 . 収集手段の少なくとも一部に関連した、少なくとも 1 つの検出可能なマーカーを有する収集手段を用いて、サンプルを収集し、ここで少なくとも 1 つの検出可能なマーカーはサンプル中に既存の成分以外のものであり、かつサンプルに存在する成分に対して無活性であり、かつサンプルを少なくとも 1 つの検出可能なマーカーと接触させ、少なくとも 1 つの検出可能なマーカーをサンプル内を通し、サンプルをマークし、

ここで、収集手段がさらに、少なくとも1つの検出可能なマーカの量とその少なくとも1つの素性とを同定するための同定手段からなり、その結果、サンプル中の少なくとも1つの検出可能なマーカと同定手段とを比較することにより、後日、サンプルの完全性を確認できる、

後日サンプルの素性を確認するため、人の体液または組織のサンプルをマークする方法。

24. 同定手段は、少なくとも1つの検出可能なマーカの量とその少なくとも1つの素性に関する既知の情報を、エンコードされて、含んでいる、クレーム23の方法。

25. サンプルの完全性を確保するための、ラボテストでの少なくとも1つの検出可能なマーカの使用。

26. ラボの手続きの評価での比較試料としての、ラボテストでの少なくとも1つの検出可能なマーカの使用。

27. 認証、熟練度テスト、または認定目的のために、ラボ及び／またはラボの個人のテストのための、少なくとも1つの検出可能なマーカの使用。

28. サンプルをマークするのに適したデバイスでの少なくとも1つの検出可能なマーカの使用で、ここに少なくとも1つの検出可能なマーカはサンプル中に既存の成分以外のものであり、かつサンプルに存在する成分に対して無活性である。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US97/17313

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) :B01L 3/00; C12Q 1/68 US CL :422/102; 435/6 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 422/58, 61, 102; 435/6; 935/77 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) APS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ---	US 5,215,102 A (GUIRGUIS) 01 June 1993, see entire document.	1-7,14,18- 28
Y		8-13,15-17
X ---	US 5,310,653 A (HANAUSEK-WALASZEK et al) 10 May 1994, see entire document.	1,2,4,6-14, 25-28
Y		3,5,1-24
Y,P	US 5,482,834 A (GILLESPIE) 09 January 1996, see entire document.	1-28
Y,P	US 5,587,294 A (TAMARKIN et al) 24 December 1996, see entire document.	1-28
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention. "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone. "E" earlier document published on or after the international filing date "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 DECEMBER 1997		Date of mailing of the international search report 30 JAN 1998
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer HAROLD Y. PYON Telephone No. (703) 308-0651

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード (参考)

C 1 2 N 15/00

A

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)